



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2017

Raising the internist's know-how in the field of rare diseases: mitochondrial diseases as an illustrative example

Tran, Christel ; Serratrice, Jacques ; Nuoffer, Jean-Marc ; Schaller, Andre ; Favrat, Bernard ; Barbey, Frederic ; Lobrinus, J Alexander ; Kern, Ilse ; Kuntzer, Thierry ; Ballhausen, Diana

Abstract: Rare Diseases, defined by a prevalence of less than 1 per 2000 persons, affect 36 million people in Europe, 500 000 in Switzerland, corresponding to 6-8% of the general population. 7000 rare diseases are currently recorded. Mitochondrial diseases are a heterogeneous group of genetic diseases. They are characterized by intracellular failure of energy production and affect predominantly energy-dependent tissues. The clinical presentation is not always suggestive, particularly in adulthood. In order to reach the diagnosis, a prerequisite is to think of them. In this article, we will focus on the clinical aspects of mitochondrial disorders in order to give the internist simple tools on how not to miss those rare diseases in his daily practice. Les maladies rares, définies par une prévalence égale ou inférieure à 1 pour 2000 personnes, touchent 36 millions de personnes en Europe et 500 000 en Suisse, soit 6 à 8% de la population générale. On en dénombre quelque 7000 actuellement. Les maladies mitochondriales constituent un groupe hétérogène de maladies génétiques. Elles sont liées à des carences de production intracellulaire d'énergie et s'expriment principalement sur les tissus énergie-dépendants. L'expression phénotypique n'est pas toujours spontanément évocatrice, en particulier chez l'adulte. Nous proposons dans cet article une approche centrée sur la clinique des maladies mitochondriales permettant à l'interniste de les évoquer.

Other titles: L'interniste face aux maladies rares: quand y penser? L'exemple des maladies mitochondriales

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-150509>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Tran, Christel; Serratrice, Jacques; Nuoffer, Jean-Marc; Schaller, Andre; Favrat, Bernard; Barbey, Frederic; Lobrinus, J Alexander; Kern, Ilse; Kuntzer, Thierry; Ballhausen, Diana (2017). Raising the internist's know-how in the field of rare diseases: mitochondrial diseases as an illustrative example. *Revue Médicale Suisse*, 13(546):159-163.

L'interniste face aux maladies rares: quand y penser?

L'exemple des maladies mitochondriales

Dr CHRISTEL TRAN^a, Pr JACQUES SERRATRICE^d, Dr JEAN-MARC NUOFFER^f, Dr ANDRE SCHALLER^f, Pr BERNARD FAVRAT^e,
Dr FREDERIC BARBEY^a, Dr J. ALEXANDER LOBRINUS^e, Dr ILSE KERN^f, Pr THIERRY KUNTZER^b et Dr DIANA BALLHAUSEN^a

Rev Med Suisse 2017; 13: 159-63

Les maladies rares, définies par une prévalence égale ou inférieure à 1 pour 2000 personnes, touchent 36 millions de personnes en Europe et 500 000 en Suisse, soit 6 à 8% de la population générale. On en dénombre quelque 7000 actuellement.

Les maladies mitochondriales constituent un groupe hétérogène de maladies génétiques. Elles sont liées à des carences de production intracellulaire d'énergie et s'expriment principalement sur les tissus énergie-dépendants. L'expression phénotypique n'est pas toujours spontanément évocatrice, en particulier chez l'adulte. Nous proposons dans cet article une approche centrée sur la clinique des maladies mitochondriales permettant à l'interniste de les évoquer.

Raising the internist's know-how in the field of rare diseases: mitochondrial diseases as an illustrative example

Rare Diseases, defined by a prevalence of less than 1 per 2000 persons, affect 36 million people in Europe, 500 000 in Switzerland, corresponding to 6-8% of the general population. 7000 rare diseases are currently recorded.

Mitochondrial diseases are a heterogeneous group of genetic diseases. They are characterized by intracellular failure of energy production and affect predominantly energy-dependent tissues. The clinical presentation is not always suggestive, particularly in adulthood. In order to reach the diagnosis, a prerequisite is to think of them. In this article, we will focus on the clinical aspects of mitochondrial disorders in order to give the internist simple tools on how not to miss those rare diseases in his daily practice.

MALADIES MITOCHONDRIALES, EN QUELQUES MOTS

Les maladies mitochondriales constituent un groupe hétérogène de maladies génétiques avec atteinte multisystémique progressive. Leur prévalence, croissante au fur et à mesure que les techniques diagnostiques s'améliorent, est estimée entre 1/5000 et 1/10000 dans la population générale.¹ Elles sont caractérisées par un manque de production d'énergie et s'expriment principalement dans les tissus énergie-dépendants: le muscle squelettique ou le cœur, le système nerveux

périphérique et central, les yeux, le rein et les glandes endocrines. Si la pathologie mitochondriale a d'abord été décrite chez l'enfant devant des atteintes essentiellement neurologiques, permettant de dégager les grands syndromes mitochondriaux, les formes de l'adulte sont de description plus récente et ont fait émerger le concept de maladie mitochondriale.

QUELLE EST L'ORIGINE ET LE MODE DE TRANSMISSION DE LA MALADIE MITOCHONDRIALE?

La mitochondrie comporte son propre ADN, l'ADN mitochondrial ou ADNmt, qui n'est transmis que par la mère. La fonction principale de la mitochondrie est la production d'énergie sous forme d'adénosine triphosphate (ATP) générée par la chaîne respiratoire (CR) mitochondriale.² La CR est composée de cinq complexes enzymatiques, dont la synthèse et le contrôle dépendent à la fois de l'ADN nucléaire (ADNn) et de l'ADNmt. Cette dualité est à la base de la classification génétique qui sépare les altérations de l'ADNmt de celles de gènes nucléaires.³ Du fait de cette double origine génétique, tous les modes de transmissions peuvent être observés (hérité maternelle de l'ADNmt, hérité mendélienne de l'ADNn, sporadique et transmission liée à l'X par mutation dans des gènes nucléaires). Lorsque le défaut génétique est porté par l'ADNmt, on peut retrouver une proportion intracellulaire variable d'ADNmt muté et de *wild-type* selon les tissus (phénomène d'hétéroplasmie). Les mutations de l'ADNmt peuvent également être secondaires à un déficit nucléaire primaire. Le **tableau 1** résume la classification des syndromes mitochondriaux les plus fréquents. Un syndrome mitochondrial spécifique peut être dû à différents gènes comme un même gène peut se manifester différemment et être transmis d'une manière récessive et/ou dominante. S'agissant d'un tableau non exhaustif, le lecteur voulant connaître le détail de la classification peut se référer aux lectures conseillées.

QUELS SONT LES SYMPTÔMES SUGGESTIFS? QUAND Y PENSER?

Compte tenu de l'hétérogénéité clinique des maladies mitochondriales il serait très réducteur de limiter la description clinique à une série de symptômes spécifiques.⁴ Toutefois, à des fins didactiques, nous avons résumé dans le **tableau 2** les symptômes les plus fréquemment retrouvés en fonction de l'organe atteint. Une anomalie de la CR peut également être secondaire à des causes non génétiques (médicaments,

^a Centre des maladies moléculaires, Service de génétique médicale, ^b Unité nerf-muscle, Service de neurologie, CHUV, 1011 Lausanne, ^c Département de médecine et santé communautaires, PMU, 1011 Lausanne, ^d Service de médecine interne générale, ^e Unité de neuropathologie, ^f Service de néphrologie et métabolisme pédiatrique, HUG, 1211 Genève 14, ^g Interdisziplinäres Stoffwechselteam Universitätsspital Bern, Universitätsinstitut für Klinische Chemie, Universitäts-Kinderklinik, Inselspital Berne, 3010 Berne
christel.tran@chuv.ch

TABLEAU 1

Anomalies génétiques à l'origine de quelques maladies mitochondriales avec manifestation à l'âge adulte

AR: autosomique-récessif ; AD: autosomique-dominant; ADNmt: ADN mitochondrial; ADNn: ADN nucléaire.

*Chaque maladie est définie par son numéro OMIM dont le catalogue est accessible sur le lien internet suivant: www.ncbi.nlm.nih.gov/omim

Mutations ponctuelles de l'ADNmt

Syndromes	Symptômes cliniques typiques	Atteinte génétique*	Mode de transmission	Numéro OMIM*
MELAS	Encéphalomyopathie, acidose lactique, épisodes de type «accident ischémique transitoire», diabète	3243A>G (gène de l'ARN _t ^{Leu}) et autres	Maternel	540000
MERRF	Epilepsie myoclonique avec «ragged red fibres» (RRF)	8344G>A (gène de l'ARN _t ^{Leu}) et autres	Maternel	545000
NARP	Neuropathie, ataxie, rétinite pigmentaire	8993T>G/C (gène de l'ATPase) et autres	Maternel	551500
MIDD	Diabète-surdité de transmission maternelle	m.3243A>G	Maternel	520000

Réarrangements primaires de l'ADNmt

OECP	Ophtalmoplégie externe chronique progressive (OECP)	Délétion de l'ADNmt	Maternel	-
Kearns-Sayre (KSS) ou OECP plus	OECP, plus atteinte cardiaque, musculaire, rénale	Délétion, duplications de l'ADNmt	Maternel	530000
LHON	Neurorétinopathie optique héréditaire de Leber	m.11778G>A et autres	Maternel	535000

Mutations de l'ADNn

Atrophie optique type 1	Atrophie optique bilatérale symétrique, ataxie, myopathie	OPA1	AD	605290
Wolfram	Diabète insipide, ataxie, neuropathie périphérique	WFS1	AR	222300

Mutation de l'ADNn avec mutation secondaire de l'ADNmt (gènes de maintenance de l'ADNmt)

OEP	Ophtalmoplégie externe progressive ± myopathie, cardiopathie, neuropathie	POLG ou TK2 ou DGLUOK avec délétions multiples	AR	258450 617070
		POLG ou ANT1 ou RRM2B avec délétions multiples	AD	613077 609283
SCAE (Ataxie spino-cérébelleuse/épilepsie)	Ataxie sensitive, neuropathie, dysarthrie, ophtalmoplégie, cardiomyopathie, surdité	POLG	AR	607459
MNGIE	Encéphalopathie myo-neuro-gastro-intestinale (épisodes de pseudo-obstruction intestinale)	TYMP, délétions avec déplétion de l'ADNmt	AR	603041

hormones, agents infectieux).⁴ Dans tous les cas, une maladie mitochondriale doit être suspectée chez les patients présentant: 1) une combinaison inexpliquée associant une atteinte

TABLEAU 2

Signes cliniques fréquemment observés dans les maladies mitochondriales chez l'adulte

OECP: ophtalmoplégie externe chronique progressive.

Localisations	Signes
Système nerveux central	Epilepsie, myoclonies, atteinte cognitive (régression psychomotrice, démence juvénile, retard mental), céphalée «migraine-like», ataxie cérébelleuse, hyperreflexie
Système nerveux périphérique et muscle squelettique	Ataxie proprioceptive, aréflexie, ptosis palpébral, troubles oculomoteurs (OECP, voir tableau 1)
Ophtalmologie	Rétinite pigmentaire avec cécité nocturne, atrophie optique, cataracte
ORL	Hypoacousie neurosensorielle
Cardiologie	Bloc de conduction, cardiomyopathie (hypertrophique ou dilatée)
Endocrinologie	Diabète insulino- et non insulino-dépendant, hypoglycémie, hypoparathyroïdisme, hypogonadisme
Gastroentérologie	Hépatomégalie, cirrhose, insuffisance pancréatique exocrine, entéropathie, diarrhée, pseudo-obstruction intestinale chronique idiopathique
Néphrologie	Tubulopathie proximale, néphropathie tubulo-interstitielle
Hématologie	Anémie sidéroblastique, thrombopénie, neutropénie

neurologique et/ou musculaire avec des manifestations d'autres systèmes; 2) une évolution progressive et 3) une atteinte multisystémique sans relation évidente entre les différents organes ou tissus. Les symptômes peuvent apparaître de manière isolée ou combinée, à tout âge (de la petite enfance au 4^e âge) mais avec la caractéristique habituelle d'une augmentation du nombre d'organes atteints au fil du temps.⁵

COMMENT CONFIRME-T-ON LE DIAGNOSTIC?

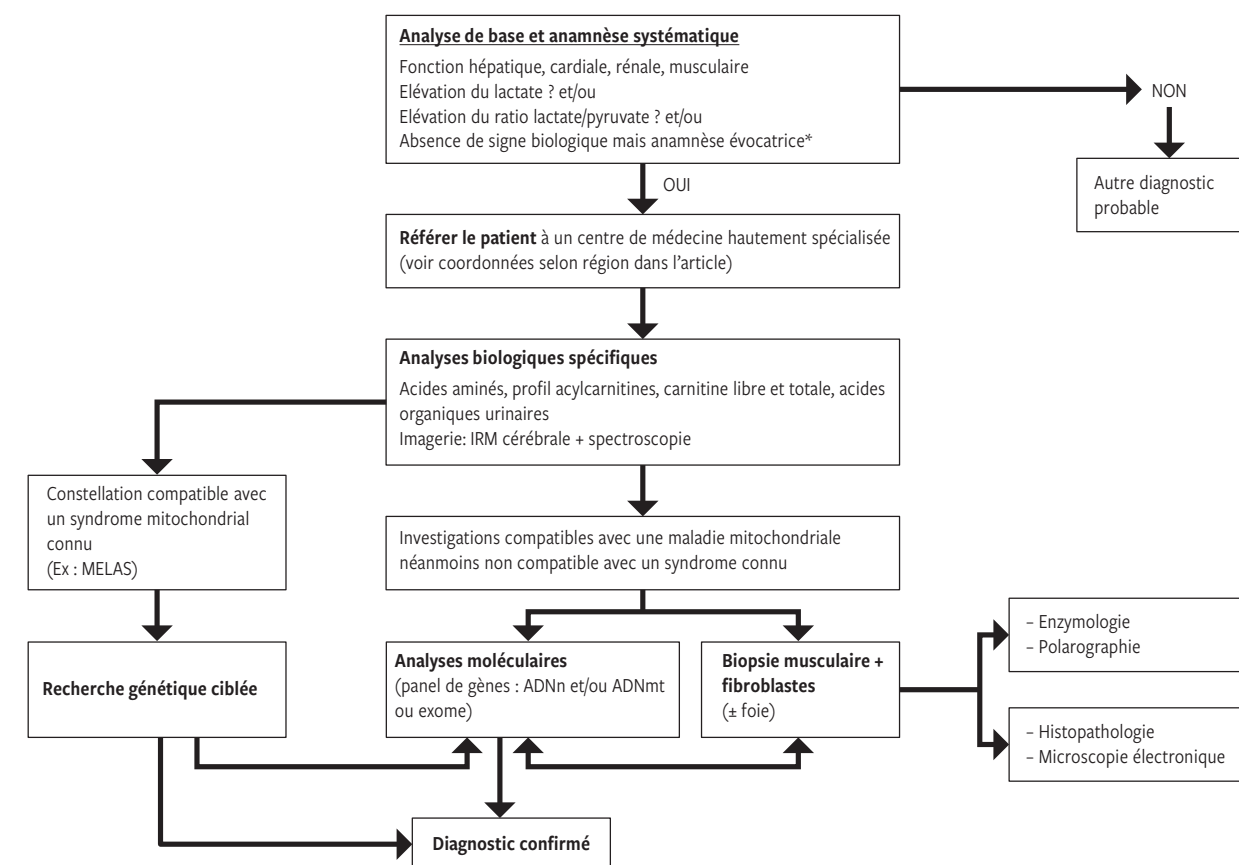
Le diagnostic (**figure 1**) repose sur des explorations indirectes (sang, urine, LCR), des explorations tissulaires (enzymologique, histologique; **tableau 3**) puis des analyses moléculaires.⁶ Parmi les explorations indirectes, le dosage sanguin du lactate, le rapport lactate/pyruvate et le dosage différencié des corps cétoniques reflètent le statut d'oxydoréduction. Les dosages spécifiques tels que acides aminés plasmatiques, profils acylcarnitines et acides organiques urinaires sont effectués dans les laboratoires universitaires spécialisés. En cas d'atteinte neurologique centrale, l'IRM couplée à la spectroscopie est l'examen le plus performant pour détecter les anomalies morphologiques et le pic de lactate cérébral, signes associés à certaines maladies mitochondriales. Parmi les explorations tissulaires, la biopsie musculaire chirurgicale effectuée selon un protocole standard reste un examen de référence à visée diagnostique et comprend les études histopathologiques, spectrophotométriques, et polarographiques dont les informations différentes sont complémentaires. Elles peuvent également être effectuées sur d'autres tissus tels que le foie ou des fibroblastes en culture, raison pour laquelle une biopsie de

FIG 1

Démarche diagnostique: diagramme décisionnel en cas de suspicion de maladie mitochondriale

* 1) une combinaison inexplicable d'une atteinte neurologique et/ou musculaire avec d'autres systèmes; 2) une évolution progressive et 3) une atteinte multisystémique sans relation évidente entre les différents organes ou tissus.

MELAS: mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes; ADNmt: ADN mitochondrial; ADNn: ADN nucléaire.



peau est en général effectuée en même temps. L'absence d'anomalie aux bilans biologique et tissulaire peut être la conséquence d'un faible taux d'hétéroplasmie et ne devrait dès lors pas conduire à l'arrêt des investigations.⁷ Les progrès en génétique et la diminution des coûts font que fréquemment l'analyse génétique est effectuée avant les analyses biochimiques avec demande de prise en charge asséculogique au préalable. Ceci est spécialement indiqué si le diagnostic peut être réduit à 3-4 gènes. Les mutations peuvent être détectées par les techniques habituelles d'analyse de l'ADN, séquençage de l'ADNmt et gènes nucléaires candidats (ex: panel de gènes mitochondriaux du Dr Schaller, Génétique médicale, Berne) et plus récemment le séquençage complet de l'exome, voire du génome. Lorsque cela est possible, la recherche de mutations de l'ADNmt est réalisée dans le tissu qui exprime le déficit. Le génome mt inclut 37 gènes qui codent pour 13 protéines, 22 ARN de transfert et 2 ARN ribosomiques. Le protéome mitochondrial comprend plus de 1000 protéines codées par des gènes nucléaires qui sont tous des candidats potentiels pour les maladies mitochondriales. Plus de 300 gènes impliqués ont été identifiés à ce jour mais ce nombre est en augmentation constante, d'où l'importance croissante du séquençage complet de l'exome comme méthode diagnostique.⁸⁻¹⁰ Il est à recommander de prendre contact avec les laboratoires avant d'initier une investigation.

QUELLES SURVEILLANCE ET PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE?

Le traitement des maladies mitochondriales reste souvent symptomatique et consiste en une surveillance des organes cibles (tableau 4). Les anomalies cardiaques, telles que les troubles du rythme et les cardiomyopathies hypertrophiques, sont fréquemment retrouvées chez les patients avec atteinte de l'ADNmt mais peuvent aussi se présenter en cas d'atteinte de l'ADNn. Les atteintes oculaires telles que le ptosis, l'ophtalmoplégie, l'hyperpigmentation rétinienne et l'atrophie optique sont classiques. Au niveau thérapeutique, de nombreux agents pharmacologiques, dont les actions visent à activer la fonction mitochondriale, ont été testés. Les rares essais cliniques randomisés ont donné des résultats peu concluants et ne permettent pas d'établir de recommandations.¹¹ Il existe cependant des cas rapportés attestant l'efficacité de divers agents, tels que le coenzyme Q10 (ubiquinone) sur la fatigue et les myalgies, la riboflavine en cas de déficit du complexe I de la CR, l'arginine ou citrulline en cas de «pseudo-strokes» dans le syndrome de MELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes), la L-carnitine en cas de déficit en carnitine, la créatine et certains complexes vitaminiques tels que les vitamines B1, C et E en raison de leur pouvoir antioxydant.¹² Ces suppléments sont

TABEAU 3**Méthodes d'investigations pour une maladie mitochondriale**

ATP: adénosine triphosphate; HGPO: hyperglycémie provoquée orale; NGC: noyaux gris centraux; L/P: lactate/pyruvate.

*En Suisse, les analyses d'exploration tissulaire sont exclusivement effectuées dans le laboratoire du Dr Nuoffer à l'Hôpital de l'île à Berne.

Explorations indirectes plasmatiques

Métabolite	Interprétation	Commentaire
Lactate (plasma et LCR)	Hyperlactatémie persistante (> 2 mmol/l dans le plasma, > 1,8 mmol/l dans le LCR)	Dosages sanguins réalisés au repos, à jeun et en postprandial afin de démasquer une hyperlactacidémie latente et/ou hypercétonémie paradoxale
Pyruvate	Rapport L/P > 20	
Corps cétoniques (3-hydroxybutyrate/acétoacétate)	Rapport 3OHB/AcAc > 2	
Profils acylcarnitines	Abaissment de la carnitine totale	Peut être élevé au cours d'un épisode aigu
Acides aminés	Élévation de l'alanine, proline	Signes indirects d'hyperlactatémie
Epreuve fonctionnelle	Élévation du lactate > 2,1 mmol/l	Test de charge en glucose de type HGPO avec dosage du lactate à T0, T30, T60, T90 et T120 min

Explorations indirectes urinaires

Acides organiques	Augmentation des dérivés du cycle de Krebs	Perturbation du cycle de Krebs en lien avec la déplétion d'ATP
Acides aminés urinaires	Aminoacidurie	Recherche d'une tubulopathie rénale

Explorations tissulaires (muscle, fibroblastes, foie) *

Technique	Description	Commentaire
Histopathologie (muscle)	Fibres ragged-red (RRF) (ou fibres rouges déchiétées)	Coloration au trichome de Gomori (accumulation de mitochondries anormales péri et intermyofibrillaires)
Histochimie enzymatique	Fibres COX négatives	La coloration combinée COX-SDH permet de préciser le pourcentage de fibres déficientes en activité COX
Microscopie électronique (muscle)	Nombre de mitochondries, morphologie	Fixation du muscle dans de l'aldéhyde glutarique
Polarographie	Mesure de la consommation d'oxygène dans des fractions enrichies en mitochondries en présence de différents substrats oxydatifs	Doit être réalisée sur du muscle frais. Une coordination est dès lors indispensable avec le laboratoire du Dr Nuoffer avant de réaliser la biopsie
Spectrophotométrie	Dosage de l'activité enzymatique de chaque complexe (I-V) de la CR	Les échantillons doivent être immédiatement congelés dans azote liquide à -80°C

Explorations radiologiques

IRM cérébrale	Leucoencéphalopathie bilatérale et symétrique, atteinte des NGC, tronc cérébral et cervelet	Caractéristiques neuroradiologiques très variables
Spectroscopie cérébrale	Pic de lactate	A effectuer principalement sur les NGC

TABEAU 4**Bilan d'extension des organes cibles**

CPK: créatine phosphokinase; ECG: électrocardiogramme; EEG: électro-encéphalogramme; ENMG: électroneuromyographie; PEV: potentiels évoqués; ERG: électrorétinogramme; FO: fond d'œil; FSC: formule sanguine complète; IRM: imagerie par résonance magnétique.

Système	Bilan
Ophtalmologique	FO, ERG, PEV
Cardiaque	ECG, Holter, échographie
Hépatique	Transaminases, protéines de la coagulation
Pancréatique	Recherche de stéatorrhée
Rénale	Fonction rénale plasmatique, pH urinaire, spot urinaire avec électrolytes, acides aminés urinaires
Hématologique	FSC
Musculaire	CPK, ENMG
Cérébrale	IRM cérébrale avec spectroscopie, EEG

évaluées de manière individuelle et administrées en fonction du tableau clinique.

À QUI ADRESSER LE PATIENT CHEZ QUI L'ON SUSPECTE UNE MALADIE MITOCHONDRIALE?

Le mandat de Médecine hautement spécialisée (MHS) pour les erreurs innées du métabolisme (EIM) a été attribué pour la Suisse romande au Centre des maladies moléculaires (CMM; CHUV) constitué des spécialistes pédiatriques et adultes. Il travaille en partenariat avec fonction de *leading-house* avec les HUG. Grâce à la collaboration Vaud-Genève, la consultation «Adultes avec erreurs innées du métabolisme» est implantée sur les deux sites (CHUV; CMM, Pr Superti-Furga et HUG; Service d'endocrinologie, diabétologie, hypertension et nutrition, Pr Philippe) et assure le même niveau de soins spécialisés sur les deux sites. Les patients chez qui l'on suspecte une EIM sont dès lors adressés à cette consultation dont le rôle est d'orienter la démarche diagnostique et éventuellement la suite de la prise en charge. Le CMM collabore de manière étroite avec les deux autres centres MHS en Suisse pour les EIM (Stoffwechselabteilung, Universitätsklinik und Zentrum für Labormedizin Inselspital Bern et Molekulare Pädiatrie, Kinderspital Zürich) dont les compétences diagnostiques sont complémentaires. Les cas complexes sont soumis et discutés à l'Inselspital Bern au sein du *groupe Mito* (Dr Nuoffer) qui réunit un neurologue adulte et pédiatrique, un biochimiste, un généticien et des spécialistes des maladies métaboliques. L'objectif de ce groupe est d'orienter la démarche diagnostique. De manière plus générale, si le médecin de premier recours suspecte une maladie rare, il peut également s'adresser à la hotline du Portail romand des maladies rares (tél.: 0848-314 372), qui a mis en place des consultations dédiées au diagnostic/dépistage des patients avec maladies rares sur les deux sites (CHUV et HUG).

CAS ILLUSTRATIF

Patiente de 31 ans, d'origine suisse, hospitalisée au CHUV en août 2015 suite à un changement comportemental avec troubles

mnésiques importants depuis 6 mois. La patiente est connue pour un trouble de la personnalité apparu il y a environ 10 ans et une insuffisance ovarienne diagnostiquée en 1999 dont l'étiologie est restée indéterminée. Son enfance s'est déroulée sans problème particulier avec suivi de la scolarité obligatoire puis d'un apprentissage d'employée de bureau. L'examen clinique révèle des déficits oculomoteurs (limitation du regard vers le haut), une parésie faciale bilatérale, un ptosis, une raideur à la marche et des réflexes vifs. L'IRM cérébrale révèle une leucoencéphalopathie diffuse bilatérale symétrique. L'ENMG montre des tracés électromyographiques restructurés, polyphasiques évoquant une atteinte myogène, sans anomalie de la conduction nerveuse. Face à cette combinaison inexplicable d'une atteinte neuromusculaire progressive avec un autre système (endocrinien), une maladie mitochondriale est suspectée. Le bilan métabolique rapporte une élévation du lactate plasmatique (3,9 mmol/l) et urinaire ainsi qu'une augmentation de l'excrétion urinaire des substrats intermédiaires du cycle de Krebs. En présence des signes biochimiques évocateurs pour une mitochondriopathie, des biopsies musculaire et de peau sont effectuées. L'oxymétrie et la spectrophotométrie révèlent un défaut de la phosphorylation oxydative au sein de la CR. L'analyse moléculaire confirme une maladie mitochondriale avec la mise en évidence d'un état hétérozygote composite avec 2 mutations (c.595C>T et c.2255+1G>A) au sein du gène AARS2 (ADN nucléaire) codant pour l'ARN de transfert mitochondrial aminoacylsynthétase. Le diagnostic fut transmis à la patiente et à sa famille en présence des collègues généticiens. Ce syndrome décrit pour la première fois en 2015 associe une insuffisance ovarienne, leucodystrophie d'apparition tardive et une ataxie. Il est de transmission autosomique récessive.¹³ Le pronostic rapporté est défavorable avec une dégradation cognitive rapide. La patiente vit aujourd'hui dans un centre de réhabilitation. Une supplémentation en coenzyme Q10, carnitine et vitamines C et E fut instaurée, sans succès au vu de la poursuite du déclin cognitif.

CONCLUSION

Malgré les progrès réalisés, le diagnostic des maladies mitochondriales reste difficile, notamment en raison de leurs

hétérogénéités clinique et génétique. Les syndromes mitochondriaux anciennement associés à une mutation classique peuvent en effet être dus à un nombre croissant de gènes. Le médecin interniste détient un rôle capital dans l'identification des patients potentiellement atteints. En cas de suspicion d'une maladie mitochondriale, le recours à un centre spécialisé dans le domaine des EIM est conseillé afin de ne pas retarder la démarche diagnostique, permettre une prise en charge dans les meilleures conditions possibles et proposer au patient et sa famille un conseil génétique approprié. L'absence de traitements efficaces, dans la majorité des cas, reste un problème majeur face à cette pathologie de mieux en mieux diagnostiquée, mais dont le pronostic reste dans certains cas très réservé. Gageons qu'une meilleure compréhension de la physiopathologie mitochondriale nous amènera vers de nouvelles stratégies thérapeutiques qui répondront mieux aux besoins de ces patients rares mais dont l'incidence augmente chaque année.

Conflit d'intérêts : Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements : Aux parents de la jeune femme, illustrée dans cet article, qui ont accepté que l'histoire de leur fille soit publiée.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les maladies mitochondriales constituent un groupe hétérogène de maladies génétiques avec atteinte progressive de plusieurs systèmes et de diagnostic difficile
- Les symptômes peuvent apparaître de manière isolée ou combinée, à tout âge, et touchent principalement les tissus à consommation d'énergie élevée, tels que le système nerveux central
- La démarche diagnostique repose sur des analyses sanguines, tissulaires et moléculaires spécifiques qui nécessitent le recours à un centre spécialisé dans le domaine
- En l'absence de thérapie curative, la prise en charge repose actuellement sur la surveillance des organes cibles, et l'adjonction éventuelle de composés qui stimulent la fonction mitochondriale

1 * Moggio M, Colombo I, Peverelli L, et al. Mitochondrial disease heterogeneity: a prognostic challenge. *Acta Myol* 2014;33:86-93.

2 Nunnari J, Suomalainen A. Mitochondria: in sickness and in health. *Cell* 2012;148:1145-59.

3 Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature* 1981;290:457-65.

4 ** Munnich A, Rustin P. Clinical spectrum and diagnosis of mitochondrial disorders. *Am J Med Genet* 2001;106:4-17.

5 Zschocke JHG. Diagnosis and treatment of inborn errors of metabolism. In: Schattauer, ed. *Vademecum Metabolicum* 2011:99-110.

6 Wolf NI, Smeitink JA. Mitochondrial disorders: a proposal for consensus diagnostic criteria in infants and children. *Neurology* 2002;59:1402-5.

7 Chaussenot A, Paquis-Fluckinger V. An overview of neurological and neuromuscular signs in mitochondrial diseases. *Rev Neurol* 2014;170:323-38.

8 Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement

from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med* 2015;17:689-701.

9 Vasta V, Merritt JL, Saneto RP, Hahn SH. Next-generation sequencing for mitochondrial diseases: a wide diagnostic spectrum. *Pediatr Int* 2012;54:585-601.

10 DaRe JT, Vasta V, Penn J, Tran NT, Hahn SH. Targeted exome sequencing for mitochondrial disorders reveals high genetic heterogeneity. *BMC Med Genet* 2013;14:118.

11 * Avula S, Parikh S, Demarest S, Kurz J, Gropman A. Treatment of mitochondrial disorders. *Curr Treat Options Neurol* 2014;16:292.

12 Parikh S, Saneto R, Falk MJ, et al. A modern approach to the treatment of mitochondrial disease. *Curr Treat Options Neurol* 2009;11:414-30.

13 Dallabona C, Diodato D, Kevelam SH, et al. Novel (ovario) leukodystrophy related to AARS2 mutations. *Neurology* 2014;82:2063-71.

* à lire

** à lire absolument